**Smlouva o spolupráci na studii**

uzavřená v souladu s § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů, mezi:

**Fakultní nemocnice Brno**

Sídlem: Jihlavská 20, 625 00 Brno

IČ: 65269705

DIČ: CZ65269705

Zastoupená: MUDr. Ivem Rovným, MBA, ředitelem

(dále jen „FN Brno“)

a

**Masarykova Univerzita,**

Sídlem: Žerotínovo nám. 617/9, 601 77 Brno

**Lékařská Fakulta**

Na adrese: Kamenice 5, 625 00 Brno

IČ: 00216224

DIČ: CZ00216224

Zastoupená: prof. MUDr. Martinem Repkem, Ph.D., děkanem

Masarykova univerzita je veřejnou vysokou školou dle zák. 111/1998 Sb., o vysokých školách, v platném znění, nezapsaná v obchodním rejstříku

(dále jen „pověřená instituce“)

**I.**

**Předmět smlouvy**

1. FN Brno je v ČR zástupcem zadavatele University of Birmingham pro akademickou klinickou studii s názvem International Clinical Research Programme to Improve Outcomes in Newly Diagnosed Ewing Sarcoma - Trial 1 / INTER-EWING-1; v češtině Mezinárodní klinická studie pro děti a dospělé s Ewingovým sarkomem (INTER-EWING-1)“. (dále jen „studie“).
2. Studie bude probíhat v jednom centru v rámci České republiky, a to na Klinice dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno.
3. Předmětem této smlouvy je spolupráce smluvních stran na činnostech vztahujících se ke studii v rozsahu stanoveném Přílohou č. 1 této smlouvy.

**II.**

**Závazky smluvních stran**

1. FN Brno se zavazuje:
2. poskytnout pověřené instituci potřebnou součinnost,
3. podávat pověřené instituci informace o veškerých skutečnostech majících zásadní vliv na její činnost, a to bez zbytečného odkladu,
4. přebírat výsledky činnosti pověřené instituce,
5. při publikaci veškerých výsledků a zpráv ze studie uvádět ve všech materiálech text: „Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049).“ nebo v anglické verzi „Supported by the national budget through MEYS, LRI CZECRIN (LM2023049).“ Pověřená instituce je oprávněna jednostranně upravit znění výše uvedené dedikace zasláním tohoto nového znění prostřednictvím emailu na adresu kontaktní osoby FN Brno.
6. Odpovědnou a kontaktní osobou na straně FN Brno je xxxxx.
7. Pověřená instituce se zavazuje řádně a včas provádět činnosti, které jsou specifikovány v Příloze č. 1 této smlouvy na straně pověřené instituce. Tyto činnosti budou financovány v souladu s čl. III, odst. 1.
8. Pověřená instituce bude provádět jednotlivé činnosti v termínech vzájemně dohodnutých a odsouhlasených odpovědnými osobami smluvních stran, které stanoví tato smlouva.
9. Pověřená instituce je povinna provádět činnosti s odbornou péčí, zejména v souladu s právními předpisy, pokyny Státního ústavu pro kontrolu léčiv a požadavky FN Brno.
10. Pověřená instituce se zavazuje bezodkladně odstranit případné vady vytknuté ze strany FN Brno.
11. V případě, že v důsledku porušení povinností pověřené instituce, které vyplývají ze smlouvy, bude FN Brno způsobena škoda, újma a/nebo FN Brno vznikne náklad, jenž by bez porušení povinnosti nevznikl (zejména pokuta nebo povinnost nahradit škodu třetí straně), zavazuje se pověřená instituce uhradit FN Brno částku odpovídající způsobené škodě, újmě a/nebo jiným vzniklým nákladům. Dané ujednání se nevztahuje na události a situace kryté sjednaným pojištěním FN Brno jakožto poskytovatele zdravotních služeb
a zadavatele studie.
12. FN Brno je plně odpovědná za provádění studie v rámci jednotlivých center. V případě, kdy Pověřená instituce dojde ke zjištění porušení protokolu studie, správné klinické praxe či dalších závazných zákonných nebo podzákonných předpisů ze strany osob realizujících studii v rámci jednotlivých center, je Pověřená instituce povinna o této skutečnosti informovat FN Brno, přičemž pověřená instituce nenese odpovědnost za jakoukoliv újmu vzniklou v příčinné souvislosti s takovouto skutečností. FN Brno je následně plně odpovědná za sjednání nápravy a zajištění řádného pokračování provádění studie bez zbytečného odkladu. V případě nesjednání nápravy v přiměřené lhůtě je pověřená instituce oprávněna odstoupit od této smlouvy v souladu s čl. V. odst. 1 písm. a) této smlouvy.
13. Odpovědnou a kontaktní osobou na straně pověřené instituce je xxxxx.
14. Změny odpovědných osob lze provést na základě písemného oznámení zaslaného na adresu druhé smluvní strany. Zkoušející bude o změně vyrozuměn svým zaměstnavatelem.

**III.**

# **Platební podmínky**

1. Veškeré činnosti pověřené instituce popsané v čl. II. odst. 3 a specifikované v Příloze č. 1 budou prováděny specializovaným týmem v rámci pracoviště CREATIC zaměřeným na podporu akademických klinických hodnocení a financovaným z projektu LF MU CZECRIN – Český národní uzel Evropské sítě infrastruktur klinického výzkumu (LM2023049), a to bezúplatně.
2. FN Brno je povinna informovat pověřenou instituci o všech třetích stranách podílejících se na studii v jakémkoliv rozsahu a podobě, a to jak stávajících, tak i v budoucnu přistoupivších a způsobu financování studie. V případě, že by účast třetí strany na spolupráci na studii nebo změna způsobu financování studie mohla ohrozit označení studie za akademickou studii, bude tato skutečnost považována za podstatnou změnu okolností. Smluvní strany se v takovém případě zavazují vstoupit do jednání ohledně úpravy podmínek spolupráce na základě této smlouvy. V případě, že by nedošlo k dohodě mezi smluvními stranami do 60 dnů ode dne okamžiku události, která je dle tohoto odstavce považována za podstatnou změnu okolností, je pověřená instituce oprávněna tuto smlouvu vypovědět bez výpovědní lhůty.

**V.**

# **Zachování mlčenlivosti**

1. Smluvní strany se zavazují zachovávat mlčenlivost o veškerých skutečnostech, týkajících se této smlouvy a studie, a to bez časového omezení, a i po ukončení této smlouvy.
2. Smluvní strany se dále zavazují nezpřístupnit jim známé skutečnosti o studii třetí osobě a nepoužít pro jiný účel, než který byl určen v této smlouvě.
3. Ustanovení tohoto článku se nedotýká oprávnění smluvních stran uveřejnit tuto smlouvu a/nebo její část v případě, že to vyžadují právní předpisy (např. zákon č. 106/1999 Sb.,
o svobodném přístupu k informacím, ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 340/2015 Sb., o registru smluv, ve znění pozdějších předpisů).

**VI.**

# **Předčasné ukončení smlouvy**

1. Smluvní strany jsou oprávněny tuto smlouvu vypovědět, a to na základě písemné výpovědi s účinky k okamžiku jejího doručení druhé smluvní straně, a to v těchto případech:
2. jestliže některá smluvní strana nesplní či neplní některé z ustanovení této smlouvy
a neodstraní závadný stav ani ve lhůtě 15 dnů od doručení výzvy k nápravě,
3. v případě podstatného porušení smluvní povinnosti, přičemž za podstatné porušení smluvní povinnosti se považuje zejména:

- prodlení pověřené instituce s plněním předmětu této smlouvy;

- porušení povinnosti k zachování mlčenlivosti dle čl. V této smlouvy.

1. Pověřená instituce je dále oprávněna tuto smlouvu vypovědět v případě, že dojde k ukončení financování projektu LF MU CZECRIN specifikovaného v čl. III. této smlouvy. Výpověď dle tohoto odstavce má účinky po uplynutí výpovědní doby v délce jednoho kalendářního měsíce, která začíná plynout prvním dnem kalendářního měsíce následujícím po doručení výpovědi FN Brno.

**VII.**

##### Závěrečná ustanovení

1. Právní poměry touto smlouvou výslovně neupravené se řídí příslušnými ustanoveními občanského zákoníku.
2. Tato smlouva nabývá platnosti dnem jejího podpisu oběma smluvními stranami a účinnosti dnem jejího uveřejnění v registru smluv. FN Brno je povinna zajistit zveřejnění smlouvy v registru smluv bez zbytečného prodlení po jejím uzavření a vyrozumět o této skutečnosti druhou smluvní stranu. Smluvní strany jsou nejpozději při uzavření smlouvy povinny označit ty části smlouvy, které považují za své obchodní tajemství, a které tak nepodléhají povinnosti uveřejnění v registru smluv.
3. Tato smlouva se uzavírá na dobu určitou, a to na dobu trvání studie. Předpokládaný termín dokončení studie je 2035.
4. Smlouva je vyhotovena elektronicky prostřednictvím připojení zaručených elektronických podpisů oprávněných zástupců obou smluvních stran.
5. Změny a doplňky této smlouvy jsou možné pouze písemným dodatkem ke smlouvě.
6. Nedílnou součástí této smlouvy tvoří její přílohy
	1. Příloha č. 1 – Činnosti prováděné pověřenou institucí
7. Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.

V Brně V Brně

............................................................ ...........................................................

prof. MUDr. Martin Repko, Ph.D. MUDr. Ivo Rovný, MBA

děkan LF MU ředitel FN Brno

Příloha č. 1: ČinnostI PROVÁDĚNÉ POVĚŘENOU INSTITUCÍ

| **Responsibility** | **Coordinating Sponsor** | **FN Brno** | **Pověřená instituce (LF MU\*)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Trial Development |
| Trial Design | ✓ |  |  |
| Risk Assessment | ✓ |  |  |
| Obtain EU Trial Number | ✓ |  |  |
| Register trial in clinical trial registration database (e.g., ISRCTN) | ✓ |  |  |
| Protocol and synopsis development | ✓ |  |  |
| Develop Participant Information Sheet, Consent Form and other Participant focused documents in English | ✓ |  |  |
| Case Report Form development | ✓ |  |  |
| Develop, test and maintain trial database, including randomisation system (if applicable) | ✓ |  |  |
| Statistical Analysis Plan | ✓ |  |  |
| Develop Monitoring Plan | ✓ |  |  |
| Provision of finalised trial essential documents and guidance in English. Including but not limited to:* Protocol
* Participant information sheet,
* Informed consent form
* Investigational Medicinal Product (IMP) labels
* Coordinating Sponsor proof of insurance
* Letter of authority from legal representative
* Investigator brochure and/or summary of product characteristics
* Reference safety information
* Risk assessment
* Pharmacy manual
* Case Report Form and CRF completion guidelines
* Serious adverse event form and completion guidelines
* Monitoring Plan
* Other trial specific documentation needed for the delivery of the trial
 | ✓ |  |  |
| Provision of National Coordinating Investigator contact details, CV, and financial disclosure forms (if requested) |  | ✓ |  |
| Train National Coordinating Staff on protocol and responsibilities undertaken as a National Coordinating Centre | ✓ |  |  |
| Acceptance and authorisation of protocol in Country |  | ✓ |  |
| Develop Country specific Participant Information Sheet, Consent Form and other Participant focused documents, including translation and adaption where required, to comply with national requirementsProvide copy of Country specific Participant documents and subsequent amendments to Coordinating Sponsor within agree timelines for submission via CTIS |  | ✓✓ | ✓ |
| Develop Country specific guidance documents e.g. Pharmacy Manual, Laboratory Guidelines. Provide copies to Coordinating Sponsor on request |  | ✓ |  |
| Provision and sign off of contracts and agreements with Country specific third-party suppliers or sub-contractors (if applicable)Details of third-party suppliers and sub-contractors to be provided to Coordinating Sponsor |  | ✓ |  |
| Funding and Finance |
| Obtain funding for conduct of trial within Country (if applicable) |  | ✓ |  |
| Manage financial budget within Country |  | ✓ |  |
| Provide progress reports to Country funder(s) as requested |  | ✓ |  |
| Trial Authorisation |
| Prepare the CTIS application | ✓ |  |  |
| Submit CTIS application | ✓ |  |  |
| Respond to request for information via CTISWith assistance from National Coordinating Centre as required | ✓✓ | (✓)Podpora FN Brno | ✓ |
| Provide copy of Clinical Trial Application and Authorisation to National Coordinating Centre | ✓ |  |  |
| Apply for additional Country specific authorisations as applicable. Provide copy of approval to Coordinating Sponsor on request |  | ✓ | ✓✓ Part II |
| Ensure Sites obtain appropriate local approval (if applicable). Provide copy of approval to Coordinating Sponsor on request |  | ✓ Kontrola monitorem | ✓ Dodání dokumentů |
| Determine which modifications (amendments) are substantial and supply documentation to National Coordinating Centre | ✓ |  |  |
| Prepare and apply for competent authority and ethical approval of substantial modifications via CTIS National Coordinating Centre to provide amended country specific documentation as required within pre-agreed timeframe Provide copy of modification and approval to National Coordinating Centre | ✓✓ | (✓) Podpora FN Brno | ✓ |
| Generate and submit Study specific progress reports and notifications to CTIS as requiredProvide copy to National Coordinating Centre on request | ✓ |  |  |
| Distribute substantial modifications (within 10 business days), reports and other documentation to the Country’s Sites as request by the Coordinating Sponsor |  | ✓ Kontrola monitorem | ✓ Dodání dokumentů |
| Trial Management |
| Ensure trial conducted according to protocol and GCP in Country |  | ✓ |  |
| Conduct Country specific site feasibility |  | ✓ |  |
| Ensure investigators in Country are adequately qualified/trained to conduct the trial in accordance with national requirementsProvide copy of investigator CVs and financial disclosure forms to Coordinating Sponsor on request |  | ✓ |  |
| Creation and provision of written agreement between National Coordinating Centre and Site(s). Copy of signed agreement(s) to be provided to Coordinating Sponsor. |  | ✓ |  |
| Maintain a list of Country Site contacts e.g. medically qualified investigators (physicians), research nurses etc |  | ✓ |  |
| Provide contact details and financial disclosure forms (if requested) of site personnel |  | ✓ |  |
| Grant permissions to access trial database | ✓ |  |  |
| Provision of Investigator Site File to the Country’s Sites |  | ✓ |  |
| Country specific Site set up and initiation, including training on protocol and preparation of a site initiation report.Copy of report (with summary in English, if report not written in English) to be provided to Coordinating Sponsor |  | ✓ |  |
| Act as point of contact for routine trial management and data management queries in Country |  | ✓ |  |
| Act as a point of contact for clinical queries (including eligibility) | ✓ |  |  |
| Maintain international trial master file and essential documents | ✓ |  |  |
| Maintain Country specific trial master file and essential documents |  | ✓ |  |
| Decide on the need for implementation of urgent safety measures | ✓ |  |  |
| Implement urgent safety measure in Country within 1 Business DayProvide confirmation of implementation to Coordinating Sponsor on request |  | ✓ |  |
| Report urgent safety measure within 7 days of implementation in CTIS | ✓ |  |  |
| Report potential major deviations to the Coordinating Sponsor within 10 Business Days |  | ✓ |  |
| Report potential serious breaches to the Coordinating Sponsor within 2 Business Days |  | ✓ |  |
| Perform assessment of major deviations and potential serious breaches | ✓ |  |  |
| Report serious breaches to CTIS within 15 days of notificationProvide confirmation of submission to National Coordinating Centre on request | ✓ |  |  |
| Decide on need for temporary halt to trialEnsure other Party notified within 1 Business Day | ✓(internationally) | ✓(in country only) |  |
| Report temporary halt in CTIS within 15 days from the end of the Study (either in Country or internationally) Provide confirmation of submission to National Coordinating Centre on request | ✓ |  |  |
| Data Management |
| Participant randomisation (including emergency randomisation) | ✓ |  |  |
| Data entry by electronic remote data capture (eRDC) |  | ✓(Sites in country) |  |
| Data entry of paper CRF if system unavailable | ✓ |  |  |
| Data entry of pharmacovigilance data | ✓ |  |  |
| Data entry of sub-study data (e.g. quality of life)  | ✓ |  |  |
| Creation of data clarification forms (DCF) | ✓ |  |  |
| Distribution of DCF to Country’s Sites | ✓ |  |  |
| Distribution of reminders for CRF/DCF to County’s Sites |  | ✓ |  |
| Provision of statistical data cleaning requests specific for Country | ✓ |  |  |
| Distribution of statistical data cleaning requests to Country’s Sites |  | ✓ |  |
| Adverse Event Reporting (Pharmacovigilance) |
| Clinical evaluation and categorisation of serious adverse events (SAEs) | ✓ |  |  |
| Generate suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) reports and provide to National Coordinating Centre  | ✓ |  |  |
| Report SUSARs to the EU competent authority and ethics committee  | ✓ |  |  |
| Provide SUSAR reports to Country’s investigators and any other national/local bodies as required in accordance with regulatory requirements |  |  | ✓ |
| Generate the annual development safety update report  | ✓ |  |  |
| Submit the annual development safety update report to CTIS  | ✓ |  |  |
| Notify the Coordinating Sponsor of any potential safety issues |  | ✓ |  |
| Notify the competent authority and ethics committee of confirmed safety issues via CTIS | ✓ |  |  |
| Generate investigator safety notification  | ✓ |  |  |
| Circulate investigator safety notification to Country’s Principal Investigators within 5 Business DaysProvide Coordinating Sponsor of proof that investigators notified on request |  | ✓ |  |
| Medicinal Supply Management |
| Provision of master IMP label | ✓ |  |  |
| Translation and adaption of IMP labels according to Country regulationsProvide copy to Coordinating Sponsor for submission in CTIS within agreed timelines for submission |  | ✓✓ | ✓ |
| Sourcing/supply of the off the shelf Investigational Medicinal Products  |  | ✓ |  |
| Perform Country specific accountability in compliance with Country specific pharmacy manual and monitoring plan |  | ✓ |  |
| Monitoring and Audit |
| Set-up and maintain a quality management system in CountryProvide copy of procedures to Coordinating Sponsor on request |  | ✓ |  |
| Provision of training to monitors in Country | ✓ |  |  |
| Perform on site monitoring of Country’s Sites in accordance with GCP, protocol and monitoring planProvide copy of monitoring reports to Coordinating Sponsor |  | ✓ |  |
| Perform central monitoring in accordance with monitoring plan |  | ✓ |  |
| Perform audit of National Coordinating Centre | ✓ |  |  |
| Data Provision, Statistical Analysis and Publication |
| Provide summaries (e.g. number Participants recruited, CRF return etc) for inclusion in Country specific reports | ✓ |  |  |
| Perform analyses in accordance with the Statistical Analysis Plan | ✓ |  |  |
| Preparation and submission of main trial publications | ✓ |  |  |
| Central Radiology Review  |
| Coordinate central review | ✓ |  |  |
| Perform and document central review | ✓ |  |  |
| Quality of Life  |
| Provision of quality of life questionnaires in Country’s Language  | ✓ |  |  |
| Distribution of quality of life questionnaires to Participants |  | ✓ |  |
| Tissue Sample Collection |
|  Sourcing of all consumables required to collect samples |  | ✓ |  |
| Organisation of shipping (and payment if applicable) in Country |  | ✓ |  |
| Analysis of translational samples | ✓ (University of Leeds and Institute for Cancer Research) |  |  |
| Arrange destruction, or shipment to central biobank or other ethically approved study, of biological samples at request of Coordinating SponsorProvide proof of appropriate action being undertaken on request of Coordinating Sponsor |  | ✓ |  |
| End of Trial  |
| On early termination of trial notify competent authority and ethics committee within regulatory timeframe for reporting via CTISProvide confirmation of notification to National Coordinating Centre  | ✓ |  |  |
| Submit end of trial declaration to competent authority and ethics committee in compliance with regulatory timeframe for reporting via CTISProvide confirmation of submission to National Coordinating Centre | ✓ |  |  |
| Closure of Country’s Sites including preparation of closure report Provide copy to Coordinating Sponsor on request  |  | ✓ | ✓✓ |
| Prepare end of trial report and provide to Country | ✓ |  |  |
| Submit summary of end of trial report to competent authority and ethics committee via CTISProvide confirmation of submission to National Coordinating Centre on request | ✓ |  |  |
| Ensure Country’s Sites archive investigator site file in accordance with Protocol |  | ✓ |  |
| Archiving of Country specific trial master file in accordance with Protocol |  | ✓ |  |
| Archiving of international trial master file in accordance with Protocol | ✓ |  |  |
| **Publication** |  |  |  |
| Publication of CZECRIN dedication in publications and presentations connected with CT |  | ✓ |  |

*Legend:*

*✓✓ In case of duties performed by both parties, the final responsibility will have the party indicated by this sign.*

*\* Při činnostech přiřazených LF MU se postupuje dle SOP LF MU.*

*CZECRIN dedication:*

*Supported by the national budget through MEYS, LRI CZECRIN (LM2023049).*

*Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049).*